



Bydgoszcz 15.04.2025 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Eweliny Szalek

„Wpływ różnych czynników na oznaczenie dawki wziewalnej substancji aktywnej/aktywnych w lekach do inhalacji wziewnej”

wykonanej pod kierunkiem promotora Pana prof. dr hab. n. farm. Pawła Szymańskiego z
Zakładu Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, Wydziału
Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Ważnym elementem współpracy uczelni wyższych z otoczeniem gospodarczym powinien być transfer wiedzy i technologii z nauki do różnych sektorów gospodarki. Współpraca taka jest nie tylko ważna lecz wręcz kluczowa dla rozwoju zarówno jednostek naukowych jak i przedsiębiorstw.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska zrealizowana w ramach programu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego „Doktorat wdrożeniowy” wspólnie z Zakładem Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi a Działem Badań i Rozwoju w Zakładach Farmaceutycznych Polpharma S.A. w Oddziale Medana w Sieradzu.

Praca doktorska ma charakter pracy wdrożeniowej co jest zgodne z art. 187 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Do dokumentacji załączono oświadczenie o zachowaniu poufności z informacją, iż rozprawa doktorska stanowi tajemnicę prawnie chronioną. Praca dotyczy opracowania i walidacji metod analitycznych do oceny zawartości parametrów charakterystycznych dla postaci [REDAKTOWANE] z obowiązującymi standardami farmakopealnymi oraz ICH. W kolejnych etapach będą one wykorzystane do zaprojektowania prototypów leków generycznych celem ich przyszłego wdrożenia w przedsiębiorstwie.

Praca liczy 161 stron i poprzedzona jest wykazem stosowanych skrótów związanych z tematyką rozprawy. We wstępie doktorantka w jasny sposób przedstawiła cel rozprawy oraz opisała zagadnienia dotyczące współczesnej farmakoterapii chorób układu oddechowego ze szczególnym uwzględnieniem astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Podsumowując doktorantka wskazała, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi zaleca się

stosowanie farmakoterapii skojarzonej [REDAKTOWANO] w celu redukcji zaostrzeń oraz poprawy czynności płuc i jakości życia pacjentów z cięższym przebiegiem POChP. Podkreśliła również dużą wagę na sposób podawania [REDAKTOWANO] które w ostatnim czasie stały się przedmiotem badań w laboratoriach B+R [REDAKTOWANO]. Dlatego badania podjęte przez doktorantkę są uzasadnione i stanowią ważny etap prac w rozwoju leku [REDAKTOWANO].

Cel pracy został jasno przedstawiony. Dotyczy on opracowania, walidacji i wdrożenia w przedsiębiorstwie farmaceutycznym metod analitycznych, które mają być wykorzystane do oceny jakości [REDAKTOWANO].

[REDAKTOWANO] Cel badań został podzielony na poniższe etapy:

- Rozwój i walidację metod analitycznych do ilościowego oznaczania substancji czynnych w planowanym prototypie proszku do inhalacji
- Zastosowanie opracowanych metod analitycznych do oceny parametrów pozwalających na kontrolę i porównanie leków inhalacyjnych:
 - zawartości i jednolitości zawartej substancji czynnej w produkcie gotowym oraz pośrednim
 - dawki dostarczonej oraz jej jednolitości
 - dawki wziewalnej oraz aerodynamicznego rozkładu cząstek
 - pozostałości substancji aktywnych na urządzeniach produkcyjnych

Pierwszy etap prac obejmował opracowanie metody analitycznej opartej na technice wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detektorem spektrofotometrycznym w zakresie UV-VIS. Konieczne było znalezienie odpowiedniego układu fazy stacjonarnej oraz ruchomej pozwalających otrzymać odpowiednie parametry układu. Analizując etap pracy dotyczący rozwoju metod analitycznych nasuwają się następujące pytania:

- roztwory wzorcowe API odważono w ilości 1,8 mg oraz 2,0 mg odpowiednio dla [REDAKTOWANO]. Z uwagi na odważoną masę na ile jest to powtarzalna czynność – czy nie lepiej odważyć 10-krotnie więcej substancji aby uniknąć błędów?
- w badaniach użyto wzoru na masę badanego API [REDAKTOWANO]. W jaki sposób obliczono średni współczynnik odpowiedzi roztworów wzorcowych (MRF)? str 52
- w związku z wyborem metody chromatograficznej (warunki C, Tabela 5) w Tabeli 11 przedstawiającej warunki chromatograficzne układu zoptymalizowanego wpisano błędny objętościowy skład fazy ruchomej dla składnika fazy A (bufor fosforanowy pH 3,0) - w czasie gradientu 3,:00 – 5:30 min.
- czy w przypadku systematycznego stosowania buforu fosforanowego nie zauważono obniżenia sprawności kolumny?

Opracowane procedury analityczne zostały zwalidowane zgodnie z wytycznymi ICH Q2 (R1) co następnie pozwoliło na ich użycie do dalszych etapów prac eksperymentalnych polegających na oznaczeniu [REDAKTOWANE]. Kolejny etap obejmował badanie wpływu różnych czynników na [REDAKTOWANE]. Czynniki te obejmowały warunki przyspieszonego starzenia, kondycjonowanie produktu podczas procesu wytwarzania czy też wpływ zastosowania różnego [REDAKTOWANE]. Doktorantka w sposób konsekwentny realizowała prace rozwojowe i krok po kroku wyjaśniała sposób postępowania. Jednak z punktu widzenia recenzenta nasuwają się następujące uwagi i pytania:

- w analizie porównawczej produktu referencyjnego i prototypu, [REDAKTOWANE]

- wyznaczając [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] co świadczy o spełnieniu kryterium akceptacji. Te wyniki pozwalają na zapewnienie odpowiedniej dawki terapeutycznej w zakresie stosowanego [REDAKTOWANE] produktu generycznego może być uznany za równoważny in vitro z [REDAKTOWANE]. Do ważnych spostrzeżeń doktorantki należy negatywny wpływ ekspozycji na wilgotność na dawkę [REDAKTOWANE].

Przedstawiona do recenzji praca ma charakter pracy wdrożeniowej. Realizacja poszczególnych etapów pracy pozwoliła na przygotowanie i wdrożenie procedur analitycznych zgodnych ze standardem GMP co stanowi ważny element wsparcia dla Działu Badań i Rozwoju [REDAKTOWANE]. Przyczyni się również do znaczących postępów w trakcie prowadzonego rozwoju leku generycznego i jego wdrażania. Badanie te są obligatoryjnym etapem dokumentacji rejestracyjnej planowanej do złożenia w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Na uznanie zasługuje temat badań i rozprawy doktorskiej, gdyż projektowanie leków [REDAKTOWANE] pojawią się na rynku farmaceutycznym. Doktorantka posiada dużą wiedzę i doświadczenie z zakresu analityki farmaceutycznej niezbędnej do przeprowadzenia prac badawczo-rozwojowych [REDAKTOWANE].

Konsekwentnie realizowała założony plan doktoratu co wymagało od niej ścisłej współpracy z zespołem działu kontroli jakości oraz jednostki naukowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Reasumując, rozprawa doktorska ma charakter pracy wdrożeniowej co jest zgodne z obowiązującą Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce i stanowi ważnych element związany z rozwojem generycznego proszku do inhalacji w Przedsiębiorstwie Farmaceutycznym Polpharma S.A. – Oddział Medana w Sieradzu. Pracę oceniam pozytywnie i wnoszę o dopuszczenie pani mgr inż. Eweliny Szalek do dalszych etapów przewodu doktorskiego celem uzyskania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Kierownik
Katedry Chemii Leków

prof. dr hab. Michał Marszałł